

で抽出した。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣をHPLCで精製することにより表題化合物450mgを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.68–1.76 (1H, m), 2.34–2.49 (1H, m), 2.57–2.80 (4H, m), 2.91–3.23 (5H, m), 3.60–4.07 (7H, m), 4.42–4.74 (2H, m), 7.54 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=7.8, 0.8\text{ Hz}$), 8.01 (1H, dd, $J=7.8, 0.8\text{ Hz}$).

実施例283

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-フェニル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ピペラジン3.22gをDMF30mLに溶解し、4-クロロ-2-フェニルキナゾリン3gを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水及びクロロホルムを加え、不溶物を濾去した、濾液の有機層を分け取り、1mol/L塩酸で抽出した。水層に水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下で濃縮することにより1-(2-フェニル-4-キナゾリニル)ピペラジン2.27gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物1.16g及び参考例12の表題化合物0.901gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-フェニル-4-キナゾリニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.66gを白色粉末として得た。

(3) 上記化合物1.66gを用い、実施例186(2)と同様の手法により表題化合物1.21gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.17–2.38 (1H, m), 2.85–3.18 (3H, m), 3.30–4.90 (16H, m), 7.56–7.

8.0 (4H, m), 8.04 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.53 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 9.16 (1H, br s).

実施例 284

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 参考例 12 の表題化合物 2.10 g 及び 2-アミノアセトアルデヒドジェチルアセタール 0.984 を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2, 2-ジエトキシエチル)アミノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 3.57 g を淡黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物 3.56 g 及び N-ベンジルオキシカルボニルグリシン 1.54 g を DMF 30 mL に溶解し、HOBT 1.39 g 及び EDC の塩酸塩 1.61 g を順次加え、室温下 2 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 0.5 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S)-4-{N-[2-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノ)アセチル]-N-(2, 2-ジエトキシエチル)アミノ}-2-ピロリジニルカルボニル]-1-tert-ブトキシカルボニル-1, 3-チアゾリジン 2.77 g を淡褐色油状物として得た。

(3) 上記化合物 2.77 g 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 0.164 g をトルエン 100 mL に溶解し、70°C で 7 時間加熱した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール 50 mL に溶解し、ギ酸アンモニウム 1.44 g 及び 10% パラジウム/炭素 1.93 g を加え、100°C で 2 日間加熱し、さらにギ酸アンモニウム 1.44 g 及び 10% パラジウム/炭素 1.93 g を加え、1

0 0 °Cで1日間加熱攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-[(2 S, 4 S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-オキソ-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン0.237 gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物237 mg及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン0.32 mLをN-メチル-2-ピロリドン5 mLに溶解し、2-クロロ-5-シアノピリジン145 mgを加え、80 °Cで4時間加熱した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3-{ (2 S, 4 S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン425 mgを淡褐色油状物として得た：¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.42 (4.5 H, s), 1.44 (4.5 H, s), 1.93-2.10 (1 H, m), 2.43-2.58 (1 H, m), 2.94-3.22 (2 H, m), 3.43-4.06 (8 H, m), 4.24 (2 H, s), 4.40-4.92 (3 H, m), 5.20-5.38 (1 H, m), 6.52 (1 H, d, J=8.9 Hz), 7.70 (1 H, dd, J=8.9, 2.1 Hz), 8.45 (1 H, d, J=2.1 Hz)。

(5) 上記化合物422 mgを酢酸エチル1 mLに溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチル1.2 mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物217 mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.86-1.96 (1 H, m), 2.14-2.23 (1 H, m), 2.60-2.75 (1 H, m), 3.12 (1 H, t, J=6.2 Hz), 3.25-4.32 (10 H, m), 4.47 (1 H, t, J=10.0 Hz), 4.55-4.77 (2 H, m), 4.95-5.10 (1 H, m), 7.93 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.93 (1 H, d

d, $J=9.0, 2.2\text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.79 (1H, brs), 10.29 (1H, brs).

実施例 285

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-3-オキソ-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン
・2塩酸塩の合成

(1) N-(5-シアノ-2-ピリジル)エチレンジアミン10.0g及びトリエチルアミン9.5mLをテトラヒドロフラン300mLに溶解し、氷冷下2-ブロモ酢酸エチル6.9mLを加え、室温下で21時間攪拌した。反応液に二炭酸ジ-tert-ブチル14.2mLを加え、さらに室温下で21時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによりN-tert-ブトキシカルボニル-N'-(5-シアノ-2-ピリジル)-N-(エトキシカルボニルメチル)エチレンジアミン17.3gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物17.3gを1, 4-ジオキサン220mLを溶解し、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液75mLを加え、室温下で13時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させることによりN-tert-ブトキシカルボニル-N-(カルボキシメチル)-N'-(5-シアノ-2-ピリジル)エチレンジアミン11.7gを白色固体として得た。

(3) 上記化合物3.20g及びトリエチルアミン2.8mLをテトラヒドロフラン60mLに溶解し、HOBt1.84g及びEDCの塩酸塩2.30gを順次加え、室温下6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより4-tert-ブトキシカルボニル-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-2-オキソピペラジン2.34gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物 2.34 g をジクロロメタン 50 mL に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 25 mL を加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-(5-シアノ-2-ピリジル)-2-オキソピペラジン 1.02 g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物 667 mg 及び参考例 12 の表題化合物 901 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ピリジル)-3-オキソ-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 976 mg を白色固体として得た：¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.41 (4.5 H, s), 1.46 (4.5 H, s), 1.86-2.02 (1 H, m), 2.42-2.55 (1 H, m), 2.78-4.83 (16 H, m), 7.91 (1 H, dd, J=8.8, 2.1 Hz), 8.37 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.68 (1 H, d, J=2.1 Hz)。

(6) 上記化合物 972 mg を酢酸エチル 5 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 5 mL を加え、室温下 17 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 789 mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.95-2.10 (1 H, m), 2.80-2.94 (1 H, m), 3.02-3.45 (5 H, m), 3.50-4.15 (8 H, m), 4.4-4.8 (3 H, m), 8.21 (1 H, d, J=8.9 Hz), 8.32 (1 H, dd, J=8.9, 2.3 Hz), 8.87-9.06 (2 H, m), 10.61 (1 H, brs)。

実施例 286

3-[(2S, 4S)-4-(4-メトキシカルボニルピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) イソニベコチン酸メチル 0.466 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.89 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニルピペリジノ)-

2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 1.19 gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 166 mgを用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 132 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.88-2.13 (4H, m), 2.15-2.35 (1H, m), 2.56-2.76 (1H, m), 2.85-3.20 (5H, m), 3.43-4.00 (7H, m), 3.64 (3H, s), 4.47-4.73 (3H, m), 9.20 (1H, brs), 10.70 (1H, brs), 11.98 (1H, brs).

実施例 287

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-ニトロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-(4-ニトロフェニル)ピペリジン 625 mg及び参考例 12の表題化合物 606 mgを用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ニトロフェニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 387 mgを淡黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 387 mgを用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 240 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.38 (5H, m), 2.90-3.28 (6H, m), 3.51-4.08 (7H, m), 4.48-4.75 (3H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.22 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 9.20 (1H, brs), 10.60 (1H, brs), 12.07 (1H, brs).

実施例 288

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ピリミジニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-シアノピリジン 50.0 gをメタノール 50 mLに懸濁し、28%ナ

トリウムメトキシドーメタノール溶液 4.14 mL を加えた。室温にて 15 分間攪拌後、塩化アンモニウム 25.7 g を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液にアセトン 200 mL を加え、析出した固体を濾取することにより 4-アミジノピリジン塩酸塩 62.8 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 5.00 g 及び 3-ジメチルアミノ-2-プロペナール 3.18 g をメタノール 30 mL に懸濁し、28% ナトリウムメトキシドーメタノール溶液 13.8 mL を加え、12 時間加熱還流した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 4-(2-ピリミジニ)ピリジン 3.45 g を微黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 3.14 g をアセトニトリル 50 mL に溶解し、塩化ベンジル 4.60 mL を加え、16 時間加熱還流した。反応液を 10 mL 程度に濃縮し、ジエチルエーテル 10 mL を加え、析出した固体を濾取することにより 1-ベンジル-4-(2-ピリミジニル)ピリジン塩酸塩 5.61 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 5.50 g をエタノール 20 mL に懸濁し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 1.47 g を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベンジル-4-(2-ピリミジニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 4.10 g を微黄色固体として得た。

(5) 上記化合物 4.10 g をエタノール 100 mL に溶解し、10% パラジウム炭素 1.10 g の存在下、1 気圧の水素下室温にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベンジル-4-(2-ピリミジニル)ピベリジン 3.33 g を無色透明油状物として得た。

(6) 上記化合物 3.33 g をジクロロメタン 25 mL に溶解し、氷冷下クロロ

炭酸-1-クロロエチル 1.70 mL のジクロロメタン 5 mL 溶液を加え、30 分間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール 25 mL に溶解し、1 時間加熱還流した。反応液に 28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 3.40 mL を加え、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 4-(2-ピリミジニル)ピペリジン 1.43 g を褐色油状物として得た。

(7) 上記化合物 1.43 g 及び参考例 12 の表題化合物 2.39 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ピリミジニル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 2.30 g を白色固体として得た。

(8) 上記化合物 895 mg を用い、実施例 167 (2) と同様の手法により表題化合物 227 mg を微黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.05-2.46 (5H, m), 2.86-3.50 (4H, m), 3.52-4.07 (7H, m), 4.42-4.79 (3H, m), 7.42 (1H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.82 (2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 9.11 (1H, brs), 11.01 (1H, brs), 12.03 (1H, brs).

実施例 289

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) イソニベコチン酸エチル 51.5 g をテトラヒドロフラン 400 mL 及びピリジン 40 mL に溶解し、クロロ炭酸ベンジル 58.7 g のテトラヒドロフラン 50 mL 溶液を氷冷下滴下した。氷冷下 1.5 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下で留去することにより 1-ベンジルオキシカルボニルイソニベコチン酸エチル 80.4 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 42.8 g をイソプロパノール 300 mL に溶解し、ヒドラジン-水和物 43 mL を加え、10 時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をジイソプロピルエーテル及び水で洗浄することにより 1-ベンジルオキシカルボニルイソニコチン酸ヒドラジド 23.8 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 3.52 g をテトラヒドロフラン 50 mL 及びピリジン 5 mL に溶解し、氷冷下でプロピオニルクロリド 1.21 mL を加え、4 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取した。このものを 1,2-ジメトキシエタン 70 mL に懸濁させ、オキシ塩化リン 1.40 mL を加え、4 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン 2.29 g を油状物として得た。

(4) 上記化合物 2.29 g を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により 4-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン臭化水素塩 1.90 g を白色固体として得た。

(5) 上記化合物の遊離塩基 400 mg 及び参考例 12 の表題化合物 553 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 856 mg を白色粉末として得た。

(6) 上記化合物 856 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 307 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.90-2.44 (5H, m), 2.84 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.89-4.20 (13H, m), 4.46-4.75 (3H, m), 10.10 (2H, brs), 12.15 (1H, brs).

実施例 290

3-((2S, 4S)-4-{4-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 4-クロロベンゾイルクロリド 1.40 μ L と 1-ベンジルオキシカルボニルイソニコチン酸ヒドラジド [実施例 289 (2) の生成物] 3.00 g を用い、実施例 289 (3) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン 1.26 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 1.26 g を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により 4-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン臭化水素塩 1.09 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物の遊離塩基 556 mg 及び参考例 12 の表題化合物 530 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-{4-クロロフェニル}-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 922 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 896 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 739 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.06-2.48 (5H, m), 2.90-4.15 (13H, m), 4.48-4.98 (3H, m), 7.69 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.01 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 9.14 (1H, brs), 10.92 (1H, brs), 12.25 (1H, brs).

実施例 291

3-((2S, 4S)-4-{4-[5-(3-ピリジル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) ニコチン酸クロリド 1.40 g 及び実施例 289 (2) の生成物 2.08

gを用い、実施例289(3)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-(3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン0.48gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物477mgを用い、実施例232(5)と同様の手法により4-[5-(3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン臭化水素塩435mgを白色固体として得た。

(3) 上記化合物の遊離塩基256mg及び参考例12の表題化合物320mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-{3-ピリジル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン425mgを白色粉末として得た。

(4) 上記化合物425mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物430mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.18-2.45 (5H, m), 2.95-4.15 (13H, m), 4.48-4.77 (3H, m), 7.69 (1H, dd, $J=8.2, 5.1\text{Hz}$), 8.40-8.47 (1H, m), 8.82-8.85 (1H, m), 9.12 (1H, brs), 9.18 (1H, s), 10.88 (1H, brs), 12.20 (1H, brs).

実施例292

3-((2S,4S)-4-{4-[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) イソニコチン酸クロリド1.36gと実施例289(2)の生成物2.02gを用い、実施例289(3)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン0.287gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物287mgを用い、実施例232(5)と同様の手法により4-[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリ

ジン臭化水素塩 211 mg を白色固体として得た。

(3) 上記化合物の遊離塩基 124 mg 及び参考例 12 の表題化合物 157 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-{4-ピリジル}-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 269 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物を 268 mg 用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 242 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.10-2.46 (5H, m), 2.92-4.08 (13H, m), 4.48-4.72 (3H, m), 7.97 (2H, brs), 8.85-8.87 (2H, m), 9.13 (1H, brs), 10.55 (1H, brs), 11.97 (1H, brs).

実施例 293

3- { (2S, 4S) -4-[4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 3- [(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニルピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン [実施例 286 (1) の生成物] 1.01 g をメタノール 10 mL 及び水 10 mL に溶解し、氷冷下 1 mol/L 水酸化ナトリウム 3.54 mL を加え、室温にて 3 時間攪拌した。メタノールを減圧下で留去し、残渣に希塩酸を加え pH を 7 とし、析出した固体を濾取することにより 3- [(2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-カルボキシルピペリジノ)-2-ピロリジニルカルボニル] -1, 3-チアゾリジン 650 mg を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 650 mg、HOBt 290 mg 及び EDC の塩酸塩 362 mg を DMF 15 mL に懸濁させ、ヒドラジン一水和物 114 μ L を加え、室温にて 18 時間攪拌した。DMF を減圧下で留去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン50 mL及びピリジン5 mLに溶解し、氷冷下トリホスゲン190 mgを加え、室温にて2日間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン104 mgを白色固体として得た。

(3) 上記化合物104 mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物80 mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.82-2.32 (5H, m), 2.80-4.10 (13H, m), 4.47-4.72 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.41 (1H, brs), 11.86 (1H, brs), 12.21 (1H, brs).

実施例294

3-{(2S, 4S)-4-[4-(4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例289(2)の生成物7.46 gをテトラヒドロフラン200 mL及びピリジン20 mLに懸濁させ、氷冷下トリホスゲン3.0 gのテトラヒドロフラン20 mL溶液を加え、室温にて18時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン5.92 gを油状物として得た。

(2) 上記化合物1.02 gをDMF 15 mLに溶解し、炭酸カリウム0.700 g及びヨウ化メチル320 μL を加え、室温にて15時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水

で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン0.900gを油状物として得た。

(3) 上記化合物894mgを用い、実施例232(5)と同様の手法により生成した臭化水素塩に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン352mgを淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物352mg及び参考例12の表題化合物550mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン402mgを白色固体として得た。

(5) 上記化合物402mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物375mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.90-2.32 (5H, m), 2.85-4.05 (13H, m), 3.29 (3H, s), 4.47-4.72 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 11.92 (1H, brs).

実施例295

3-{(2S,4S)-4-[4-(4-メトキシカルボニルメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン [実施例294(1)の生成物] 1.84g及びプロモ酢酸メチル670 μ Lを用い、実施例294(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニルメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール

ー2-イル) ピペリジン 2.28 g を油状物として得た。

(2) 上記化合物 2.26 g を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により生成した臭化水素塩に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより 4-(4-メトキシカルボニルメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジン 1.20 g を油状物として得た。

(3) 上記化合物 1.20 g 及び参考例 12 の表題化合物 1.24 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-メトキシカルボニルメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジン]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 1.41 g を淡黄色固体として得た。

(4) 上記化合物 904 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 877 mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90-2.32 (5H, m), 2.90-4.10 (13H, m), 3.57 (3H, s), 4.47-4.74 (3H, m), 4.64 (2H, s), 9.10 (1H, brs), 10.73 (1H, brs), 12.20 (1H, brs).

実施例 296

3-((2S,4S)-4-{4-[4-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン・3 塩酸塩の合成

(1) 実施例 294 (1) の生成物 930 mg 及び 4-(2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩 685 mg を用い、実施例 294 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-[4-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン 720 mg を油状物として得た。

(2) 上記化合物 696 mg を用い、実施例 232 (5) と同様の手法により生

成した臭化水素塩に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより4-[4-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン328mgを油状物として得た。

(3) 上記化合物318mg及び参考例12の表題化合物322mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-((2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[4-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン606mgを油状物として得た。

(4) 上記化合物606mgを用い、実施例258(2)と同様の手法により表題化合物522mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.36 (5H, m), 2.90-4.15 (25H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 9.10 (1H, brs), 10.64 (1H, brs), 11.54 (1H, brs), 11.83 (1H, brs), 12.02 (1H, brs).

実施例297

3-((2S,4S)-4-{4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル)-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1,3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例294(1)の生成物0.932g及び3-ピコリルクロリド塩酸塩0.605gを用い、実施例294(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル)-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン1.06gを油状物として得た。

(2) 上記化合物1.01gを用い、実施例232(5)と同様の手法により生成した臭化水素塩に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下で濃縮することにより4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル

) - 4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン 0.17 gを淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 170 mg 及び参考例 12 の表題化合物 187 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[5-オキソ-4-(3-ピコリル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 236 mg を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 236 mg を用い、実施例 257 (3) と同様の手法により表題化合物 204 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.98-2.36 (5H, m), 2.93-4.05 (13H, m), 4.47-4.74 (3H, m), 5.08 (2H, s), 7.86-7.89 (1H, m), 8.30-8.32 (1H, m), 8.79 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.85 (1H, s), 9.10 (1H, brs), 10.90 (1H, brs), 12.22 (1H, brs).

実施例 298

3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) イソニペコチン酸アミド 19.4 g 及びトリエチルアミン 42 mL をジクロロメタン 500 mL に溶解し、氷冷下ベンジルオキシクロロカーボネート 24 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-カルバモイルピペリジン 33.3 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 33.3 g 及びイミダゾール 17.3 g をピリジン 350 mL に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン 47 mL を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジン20.6gを微黄色油状物として得た。

(3) 上記化合物1.42gをN-メチル-2-ピロリドン60mLに溶解し、アジ化ナトリウム1.13g及びトリエチルアミン塩酸塩1.24gを加え、150℃にて6時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸を加えてpHを1とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで洗浄し、水層を濃塩酸でpHを1とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸6mLとtert-ブタノール0.900g及び濃硫酸0.16mLを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を2.5mol/L水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をHPLCにより精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン140mgを白色固体として得た。

(4) 上記化合物140mgをエタノール10mLに溶解し、10%パラジウム/炭素100mgの存在下、1気圧の水素下室温にて4時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン85mgを白色固体として得た。

(5) 上記化合物85mg及び参考例12の表題化合物117mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-tert-ブチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン192mgを白色粉末として得た。

(6) 上記化合物192mgを用い、実施例257(3)と同様の手法により表題化合物113mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.67 (9H, s), 1.95-2.30 (5H, m), 2.92-4.10 (13H, m), 4.40-

4. 73 (3H, m).

実施例 299

3-((2S, 4S)-4-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) イソニペコチン酸 19.0 g を水 150 mL 及び 1, 4-ジオキサン 300 mL に溶解し、氷冷下 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 150 mL 及び二炭酸ジ-tert-ブチル 35.3 g を加え、室温にて 3 日間攪拌した。1, 4-ジオキサンを減圧留去し、残渣に 5% 硫酸水素カリウムを加え、析出した固体を濾取することにより、1-tert-ブトキシカルボニルイソニペコチン酸 33.0 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.63 g、HOBt 2.11 g 及び EDC の塩酸塩 2.64 g を DMF 50 mL に溶解し、p-アニシジン 1.41 g を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより 1-tert-ブトキシカルボニルイソニペコチン酸 4-メトキシフェニルアミド 2.84 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 1.06 g をテトラヒドロフラン 30 mL に溶解し、トリメチルシリルアジド 845 μ L とトリフェニルホスフィン 1.66 g 及び 40% アゾジカルボン酸ジイソプロピル/トルエン溶液 3.20 g を加え、室温にて 23 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣を HPLC により精製することにより 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジン 0.514 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 514 mg をジクロロメタン 10 mL に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 3 mL を加え、5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]ピペリジン 260 mg を油状物として得た。

(5) 上記化合物 260 mg 及び参考例 12 の表題化合物 295 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-butyl-4-oxo-4-(4-(4-methoxyphenyl)-1H-tetrazol-5-yl)piperidin-2-yl)pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 427 mg を白色粉末として得た。

(6) 上記化合物 424 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 301 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95–2.35 (5H, m), 2.87–3.95 (13H, m), 3.87 (3H, s), 4.46–4.73 (3H, m), 7.19 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.10 (1H, brs), 10.70 (1H, brs), 12.02 (1H, brs).

実施例 300

3-((2S, 4S)-4-(4-(5-chloro-3-benzofuran-2-yl)piperidin-2-yl)pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 2 塩酸塩の合成

(1) 4-(5-chloro-3-benzofuran-2-yl)piperidine 380 mg 及び参考例 12 の表題化合物 404 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-((2S, 4S)-1-tert-butyl-4-oxo-4-(4-(5-chloro-3-benzofuran-2-yl)piperidin-2-yl)pyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 697 mg を淡黄色粉末として得た。

(2) 上記化合物 697 mg を用い、実施例 133 (2) と同様の手法により表題化合物 182 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.00–2.40 (5H, m), 2.90–4.14 (13H, m), 4.49–4.74 (3H, m), 7.35 (1H, dd, $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.94 (1H, s), 7.99 (1H, s), 9.22 (1H, brs), 10.71 (1H, brs), 12.11 (1H, brs).

実施例 301

3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) エタノール 160 mL とクロロホルム 180 mL の混合溶液に、氷冷下塩化アセチル 180 mL を滴下した。30 分間攪拌後、氷冷下 1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジン [実施例 298 (2) の生成物] 20.6 g のクロロホルム 180 mL 溶液を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(エトキシカルボンイミドイル)ピペリジン塩酸塩 28.7 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.88 g 及び 1, 2-フェニレンジアミン 1.19 g をエタノール 50 mL に溶解し、4 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を 0.2 mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン 2.61 g を淡褐色固体として得た。

(3) 上記化合物 2.50 g をメタノール 50 mL に溶解し、10%パラジウム/炭素 500 mg の存在下、1 気圧の水素下室温にて攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することにより 4-(2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン 1.50 g を淡褐色固体として得た。

(4) 上記化合物 332 mg 及び参考例 12 の表題化合物 450 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-[(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-1-tert-ブトキシカルボニル]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン 434 mg を黄色固体として得た：¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.36 (4.5H, s), 1.40 (4.5H, s), 1.75-2.32 (7H, m), 2.43-2.56 (1H, m), 2.75-4.15 (10H, m), 4.38-4.82 (3H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, brs), 7.68 (1H,

brs), 10.74 (1H, brs)。

(5) 上記化合物430mgをエタノール4mLに溶解し、4.1mol/L塩酸-エタノール2.2mLを加え、室温下13時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物318mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.20-2.57 (5H, m), 2.95-4.07 (13H, m), 4.47-4.79 (3H, m), 7.48-7.57 (2H, m), 7.74-7.83 (2H, m), 9.14 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.18 (1H, brs)。

実施例302

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(エトキシカルボニイミドイル)ピペリジン塩酸塩[実施例301(1)の生成物]2.87g及び3,4-ジアミノベンゾニトリル[実施例231(1)の生成物]1.46gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン2.11gを淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物2.11gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン1.44gを黄色粉末として得た。

(3) 上記化合物498mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン463mgを白色固体として得た。

(4) 上記化合物459mgに4mol/L塩酸-1,4-ジオキサン2.5mLを加え、室温下10日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物412mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.17–2.60 (5H, m), 2.95–4.10 (13H, m), 4.45–4.79 (3H, m), 5.7 (1H, brs), 7.73 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.21 (1H, s), 9.13 (1H, brs), 10.97 (1H, brs), 12.14 (1H, brs).

実施例303

3-[(2S, 4S)-4-[4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(2) 実施例301(1)の生成物2.87g及び4-フルオロ-1, 2-フェニレンジアミン[実施例233(1)の生成物]1.38gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン2.72gを黄色固体として得た。

(2) 上記化合物2.71gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン1.84gを茶褐色固体として得た。

(3) 上記化合物488mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-フルオロ-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル]-1, 3-チアゾリジン505mgを淡褐色固体として得た。

(4) 上記化合物501mgをエタノール5.5mLに溶解し、4.1mol/L塩酸-エタノール3.7mLを加え、室温下3日間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物391mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.17–2.55 (5H, m), 2.93–4.10 (13H, m), 4.45–4.78 (3H, m), 7.30–7.41 (1H, m), 7.60 (1H, dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J=8.9, 4.5\text{Hz}$), 9.14 (1H, brs), 10

. 96 (1H, brs), 12.16 (1H, brs).

実施例304

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例301(1)の生成物1.29g及び3-アミノ-4-メチルアミノベンゾニトリル0.61gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン1.03gを淡褐色固体として得た。

(2) 上記化合物1.03gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン0.549gを黄色固体として得た。

(3) 上記化合物396mg及び参考例12の表題化合物450mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン316mgを白色固体として得た。

(4) 上記化合物313mgを酢酸エチル1mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル3mLを加え、室温下18時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物298mgを白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.13-2.43 (5H, m), 2.97-3.35 (5H, m), 3.42-4.07 (13H, m), 4.47-4.90 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 8.19 (1H, s), 9.14 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 12.14 (1H, brs).

実施例305

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリ

ジン・3塩酸塩の合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.87g及び4-フルオロ-N1-メチル-1,2-フェニレンジアミン[実施例238(1)の生成物]1.30gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン2.83gを茶褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物2.83gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジン1.65gを褐色固体として得た。

(3) 上記化合物513mg及び参考例12の表題化合物601mgを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-フルオロ-1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン377mgを淡褐色固体として得た。

(4) 上記化合物373mgを酢酸エチル1mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル3.8mLを加え、室温下12時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物226mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.18-2.43 (5H, m), 2.97-3.37 (5H, m), 3.60-4.09 (13H, m), 4.47-4.80 (4H, m), 7.39 (1H, t, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$), 7.83-7.92 (1H, m), 9.14 (1H, brs), 10.95 (1H, brs), 12.14 (1H, brs)

実施例306

3-{(2S,4S)-4-[4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.50g及び2-アミノ-4-メチルフェノール1.60gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジル

オキシカルボニル-4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン2.01gを茶褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物2.00gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン1.21gを緑色固体として得た。

(3) 上記化合物0.714g及び参考例12の表題化合物0.901gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン1.47gを淡緑色固体として得た。

(4) 上記化合物1.47gを4.1mol/L塩酸-エタノール7mLに溶解し、室温下6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物0.601gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.52-1.65 (1H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.18 (4H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.64-3.03 (7H, m), 3.07 (1H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.58-3.93 (3H, m), 4.38-4.68 (2H, m), 7.15 (1H, dd, $J=8.3, 1.3\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

実施例307

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.96g及び2-アミノ-4-トリフルオロメチルフェノール2.30gを用い、実施例301(2)と同様の手法により

1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン 2.68 gを褐色油状物として得た。

(2) 上記化合物 2.68 gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン 1.74 gを淡緑色油状物として得た。

(3) 上記化合物 0.892 g及び参考例12の表題化合物 0.901 gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン 1.56 gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.47 gを4.1 mol/L塩酸-エタノール 7 mLに溶解し、室温下16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物 0.034 gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.54-1.65 (1H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 2.03-2.24 (4H, m), 2.27-2.38 (1H, m), 2.71-3.14 (8H, m), 3.58-4.03 (3H, m), 4.41-4.72 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.14 (1H, s).

実施例308

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物 5.92 g及び3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル 4.34 gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン 5.44 gを微赤色固体として得た。

(2) 上記化合物 2.02 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジン 1.40 g を淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物 0.858 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 1.48 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.47 g をメタノール 2 mL に溶解し、5.6 mol/L 塩酸-メタノール 2.5 mL を加え、室温下 14 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣を HPLC で精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物 0.080 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.56-1.67 (1H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 2.03-2.24 (4H, m), 2.32-2.43 (1H, m), 2.72-3.12 (8H, m), 3.48-3.73 (1H, m), 3.48-3.73 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.96-4.08 (1H, m), 4.42-4.72 (2H, m), 5.3 (1H, brs), 7.82 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$).

実施例 309

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 25.0 g 及び 3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸エチル 18.8 g を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサ

ゾリル) ピペリジン 20.0 g を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 10.2 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジン 7.05 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 4.04 g 及び参考例 12 の表題化合物 4.03 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン 7.56 g を白色粉末として得た。

(4) 上記化合物 2.24 g をジクロロメタン 4 mL 及びトリフルオロ酢酸 2 mL に溶解し、室温で 15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物 1.18 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.65-2.45 (8H, m), 2.94-3.16 (9H, m), 3.63-3.98 (3H, m), 4.40 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.44-4.68 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=8.7$, 1.8 Hz), 8.39 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$).

実施例 310

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルボキシー-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-エトキシカルボニル-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例 309 (3) の生成物] 4.51 g をエタノール 16 mL 及び水 8 mL に溶解し、水酸化リチウム一水和物 678 mg を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、1 mo

1/L塩酸を加えpHを7とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルボキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン3.45gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物786mgを用い、実施例167(2)と同様の手法により表題化合物689mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.10-2.45 (5H, m), 2.88-4.12 (13H, m), 4.45-4.81 (3H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.02 (1H, dd, $J=8.7, 1.5\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 9.20 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 11.90 (1H, brs), 13.15 (1H, brs) .

実施例311

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-カルバモイル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルボキシ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン [実施例310(1)の生成物] 1.06gをテトラヒドロフラン5mLに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0.279mL及びクロロ炭酸イソブチル0.263mLを加え、室温で30分間攪拌した。反応液に7mol/Lアンモニア-メタノール溶液1mLを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-カルバモイル-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン345mgを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 335 mg をジクロロメタン 0.5 mL 及びトリフルオロ酢酸 0.5 mL に溶解し、室温で 7.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより表題化合物 75 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65–1.78 (1H, m), 1.95–2.47 (8H, m), 2.85–3.19 (8H, m), 3.62–3.75 (1H, m), 3.77–3.98 (2H, m), 4.47–4.67 (2H, m), 5.88 (1H, brs), 6.18 (1H, brs), 7.54 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=9.6, 1.5\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$).

実施例 312

3-(2S, 4S)-4-{4-[5-(N-メチルカルバモイル)-2-ベンズオキサゾリル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例 310 (1) の生成物 1.06 g 及び 30% メチルアミン-エタノール溶液 1 mL を用い、実施例 311 (1) と同様の手法により 3-(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[5-(N-メチルカルバモイル)-2-ベンズオキサゾリル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン 0.725 g を白色粉末として得た。

(2) 上記化合物 669 mg を用い、実施例 311 (2) と同様の手法により表題化合物 386 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.62–1.78 (1H, m), 1.92–2.38 (8H, m), 2.87–3.20 (11H, m), 3.63–3.74 (1H, m), 3.75–3.97 (2H, m), 4.47–4.67 (2H, m), 6.35 (1H, brs), 7.51 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$).

実施例 313

3-((2S, 4S)-4-{4-[5-(N, N-ジメチルカルバモイル)-2-ベンズオキサゾリル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 実施例310(1)の生成物1.36g及びジメチルアミン塩酸塩0.244gをDMFに溶解し、トリエチルアミン0.42mL、HOBT0.457g及びEDCの塩酸塩0.572gを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより3-((2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{4-[5-(N, N-ジメチルカルバモイル)-2-ベンズオキサゾリル]ピペリジノ}-2-ピロリジニルカルボニル)-1, 3-チアゾリジン0.786gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物760mgを用い、実施例167(2)と同様の手法により表題化合物634mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.13-2.46 (5H, m), 2.84-4.10 (19H, m), 4.41-4.79 (3H, m), 7.43 (1H, dd, $J=1.5, 8.4\text{ Hz}$), 7.75-7.78 (2H, m), 9.18 (1H, brs), 10.63 (1H, brs), 12.05 (1H, brs)。

実施例314

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.88g及び3-アミノ-4-シアノフェノール1.47gを用い、実施例301(2)と同様の手法により1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン2.43gを淡褐色粉末として得た。

(2) 上記化合物2.43gを用い、実施例301(3)と同様の手法により4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル)ピペリジン1.33gを茶褐色固体

として得た。

(3) 上記化合物 409 mg 及び参考例 12 の表題化合物 450 mg を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-シアノ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 230 mg を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 226 mg を酢酸エチル 1 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.1 mL を加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルから結晶化することにより表題化合物 869 mg を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.53-1.65 (1H, m), 1.73-1.90 (2H, m), 2.04-2.24 (4H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 2.68-3.12 (8H, m), 3.60-3.98 (3H, m), 4.40-4.69 (2H, m), 7.84 (1H, dd, $J=8.4$, 1.4 Hz), 7.92 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=1.4$ Hz) .

実施例 315

3- { (2S, 4S) -4-[4-(5-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 5.11 g 及び 3-アミノ-4-メトキシフェノール 2.72 g を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジン 4.35 g を橙色油状物として得た。

(2) 上記化合物 4.25 g を用い、実施例 301 (3) と同様の手法により 4-(5-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジン 2.47 g を赤茶褐色

固体として得た。

(3) 上記化合物 0.767 g 及び参考例 12 の表題化合物 0.901 g を用い、実施例 70 (1) と同様の手法により 3- { (2S, 4S) -1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-メトキシ-2-ベンズオキサゾリル) ピペリジノ] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン 1.38 g を白色固体として得た。

(4) 上記化合物 1.37 g をエタノール 4 mL に溶解し、4.1 mol/L 塩酸-エタノール 6.5 mL を加え、室温下 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノール 10 mL から結晶化することにより表題化合物 0.953 g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.12-2.43 (5H, m), 2.90-4.07 (16H, m), 4.45-4.77 (3H, m), 6.97 (1H, dd, $J=8.9$, 2.5 Hz), 7.28 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 9.14 (1H, brs), 10.67 (1H, brs), 12.03 (1H, brs).

実施例 316

3- { (2S, 4S) -4-[4-(2-ベンゾチアゾリル) ピペリジノ] -2-ピロリジニルカルボニル} -1, 3-チアゾリジン・2 塩酸塩の合成

(1) 実施例 301 (1) の生成物 5.74 g 及び 2-アミノチオフェノール 2.3 mL を用い、実施例 301 (2) と同様の手法により 4-(2-ベンゾチアゾリル)-1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン 3.76 g を黄色固体として得た。

(2) 上記化合物 986 mg 及びチオアニソール 1.0 mL をトリフルオロ酢酸 10 mL に溶解し、室温下 11 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより 4-(2-ベンゾチアゾリル) ピペリジン 0.299 g を白色固体として得た。

(3) 上記化合物 297 mg 及び参考例 12 の表題化合物 409 mg を用い、実

施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-4-[4-(2-ベンゾチアゾリル)ピペリジノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジン625mgを白色固体として得た:
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 1.82-2.06 (3H, m), 2.14-2.32 (4H, m), 2.39-2.52 (1H, m), 2.78-3.21 (6H, m), 3.32 (1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 3.63-4.12 (3H, m), 4.37-4.79 (3H, m), 7.35 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(4) 上記化合物621mgを1.1mol/L塩酸-メタノール6mLに溶解し、室温下2日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をエタノール6mLから結晶化することにより表題化合物423mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.16-2.46 (5H, m), 2.94-3.36 (5H, m), 3.40-4.08 (8H, m), 4.47-4.78 (3H, m), 7.44 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.13 (1H, brs), 10.82 (1H, brs), 12.14 (1H, brs).

実施例317

3-{(2S, 4S)-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1, 3-チアゾリジンの合成

(1) 実施例301(1)の生成物2.96g、2-アミノ-4-トリフルオロメチルチオフェノール塩酸塩2.99g及びトリエチルアミン1.8mLをエタノール60mLに溶解し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に0.5mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を0.5mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水

で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)ピペリジン1.75 gを淡黄色油状物として得た。

(2) 上記化合物1.74 gを30%臭化水素-酢酸溶液8 mLに溶解し、室温下1時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル10 mLを加え、析出した固体を濾取した。析出した固体に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮することにより4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)ピペリジン0.943 gを淡黄色固体として得た。

(3) 上記化合物0.923 g及び参考例12の表題化合物0.901 gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチアゾリル)ピペリジノ]-2-ピロリジニルカルボニル}-1,3-チアゾリジン1.60 gを白色固体として得た。

(4) 上記化合物1.60 gを4.1 mol/L塩酸-エタノール7 mLに溶解し、室温下2日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物0.848 gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.52-1.65 (1H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 2.04-2.20 (4H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.67-3.23 (8H, m), 3.58-3.92 (3H, m), 4.40-4.70 (2H, m), 7.74 (1H, dd, $J=8.4$, 1.5 Hz), 8.31 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

実施例318

3-{(2S, 4S)-4-[4-(6-フルオロ-3-ベンズ[d]イソキサ

ゾリル) ピペリジノ]ー2-ピロリジニルカルボニル}ー1, 3-チアゾリジン
・2塩酸塩の合成

(1) 4-(6-フルオロ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペリジン0.54g及び参考例12の表題化合物0.614gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(6-フルオロ-3-ベンズ[d]イソキサゾリル)ピペリジノ]ー2-ピロリジニルカルボニル}ー1, 3-チアゾリジン1.01gを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物1.00gを用い、実施例133(2)と同様の手法により表題化合物0.38gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.05-2.46 (5H, m), 2.92-4.20 (13H, m), 4.49-4.73 (3H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 9.10 (1H, brs), 10.60 (1H, brs), 12.22 (1H, brs).

実施例319

3-{(2S, 4S)-4-{2-[(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]エチル}アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}ー1, 3-チアゾリジン・3塩酸塩の合成

(1) N-(5-シアノ-2-ピリジル)エチレンジアミン0.656g及び参考例12の表題化合物1.20gを用い、実施例70(1)と同様の手法により3-{(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-{2-[(5-シアノ-2-ピリジル)アミノ]エチル}アミノ-2-ピロリジニルカルボニル}ー1, 3-チアゾリジン1.46gを白色固体として得た。

(2) 上記化合物656mgを酢酸エチル4mLに溶解し、4mol/L塩酸-酢酸エチル4mLを加え、室温下12時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物666mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.03-2.19 (1H, m), 2.87

−2.98 (1H, m), 3.06 (1H, t, J=6.5 Hz), 3.10−3.25 (3H, m), 3.45−4.10 (7H, m), 4.47−4.74 (3H, m), 6.67 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.76 (1H, dd, J=8.9, 2.2 Hz), 8.03 (1H, brs), 8.46 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.96 (1H, brs), 9.96 (2H, brs), 10.64 (1H, brs).

実施例 320

3-[(2S, 4S) −4-(N-アセチル-N-{2-[(5-シアノ-2-ピリジル) アミノ]エチル} アミノ) −2-ピロリジニルカルボニル] −1, 3-チアゾリジン・2塩酸塩の合成

(1) 3-{ (2S, 4S) −1-tert-ブトキシカルボニル-4-{2-[(5-シアノ-2-ピリジル) アミノ]エチル} アミノ-2-ピロリジニルカルボニル} −1, 3-チアゾリジン [実施例 319 (1) の生成物] 800 mg と トリエチルアミン 0.42 mL をジクロロメタン 20 mL に溶解し、氷冷下塩化アセチル 0.18 mL を加え、室温下で 5 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 3-[(2S, 4S) −4-(N-アセチル-N-{2-[(5-シアノ-2-ピリジル) アミノ]エチル} アミノ) −1-tert-ブトキシカルボニル-2-ピロリジニルカルボニル] −1, 3-チアゾリジン 786 mg を白色固体として得た。

(2) 上記化合物 380 mg を酢酸エチル 3 mL に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1 mL を加え、室温下 3 時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物 314 mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.95−2.10 (4H, m), 2.62−2.80 (1H, m), 3.00−3.90 (11H, m), 4.28−4.77 (4H, m), 6.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.95 (1H, brs), 8.35 (1H

, b r s) , 8 . 4 2 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 9 . 9 6 (1 H , b r s) .

なお、上記実施例で得られた化合物の構造を表 1 ～ 4 0 にまとめて示す。

表 1

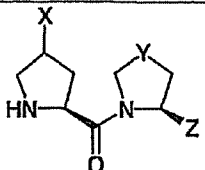
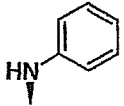
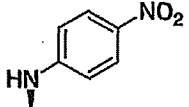
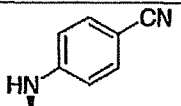
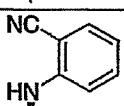
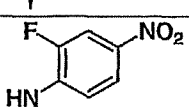
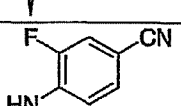
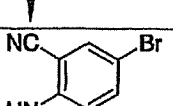
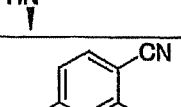
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
1	OH ↓	CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
2	OH ⋮	CH ₂	CN	HCl
3	NH ₂ ↓	CH ₂	CN	2HCl
4		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
5		CH ₂	CN	HCl
6		CH ₂	CN	HCl
7		CH ₂	CN	HCl
8		CH ₂	CN	HCl
9		CH ₂	CN	HCl
10		CH ₂	CN	HCl
11		CH ₂	CN	HCl

表 2

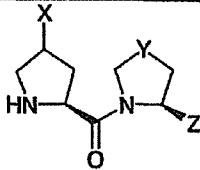
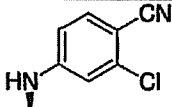
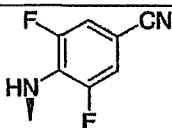
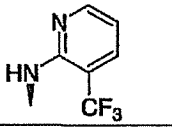
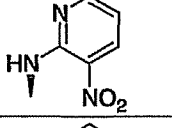
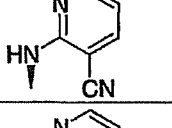
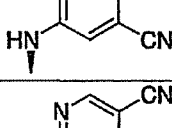
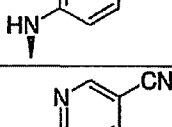
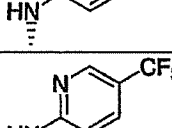
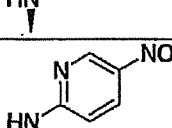

				
実施例番号	X	Y	Z	塩
1 2		CH ₂	CN	HCl
1 3		CH ₂	CN	HCl
1 4		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
1 5		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
1 6		CH ₂	CN	HCl
1 7		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
1 8		CH ₂	CN	2HCl
1 9		CH ₂	CN	2HCl
2 0		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
2 1		CH ₂	CN	2HCl

表 3

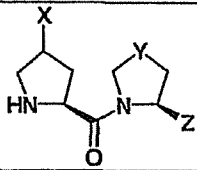
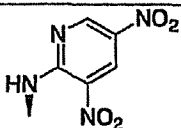
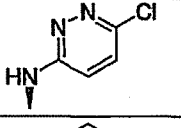
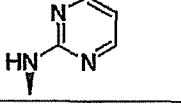
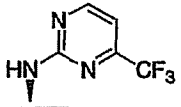
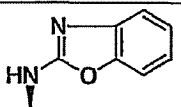
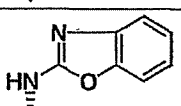
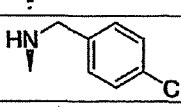
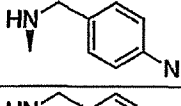
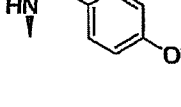
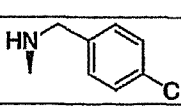
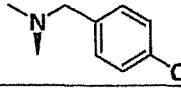
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
2 2		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
2 3		CH ₂	CN	HCl
2 4		CH ₂	CN	HCl
2 5		CH ₂	CN	HCl
2 6		CH ₂	CN	HCl
2 7		CH ₂	CN	HCl
2 8		CH ₂	CN	2HCl
2 9		CH ₂	CN	2HCl
3 0		CH ₂	CN	2HCl
3 1		CH ₂	CN	2HCl
3 2		CH ₂	CN	2HCl

表 4

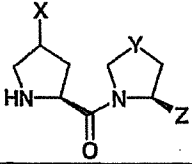
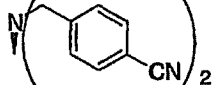
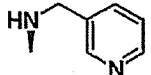
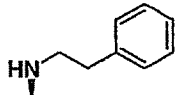
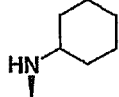
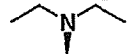


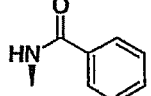
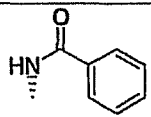
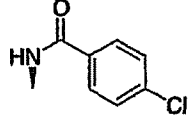
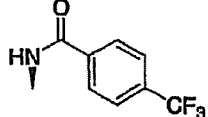
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
3 3		CH ₂	CN	2HCl
3 4		CH ₂	CN	3CF ₃ CO ₂ H
3 5		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
3 6		CH ₂	CN	2HCl
3 7		CH ₂	CN	2HCl
3 8		CH ₂	CN	2HCl
3 9		CH ₂	CN	2HCl
4 0		CH ₂	CN	HCl
4 1		CH ₂	CN	HCl
4 2		CH ₂	CN	HCl
4 3		CH ₂	CN	HCl

表 5

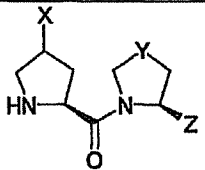
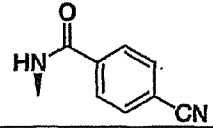
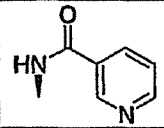
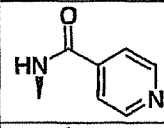
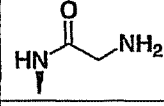
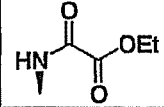
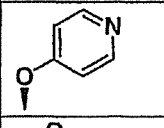
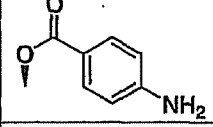
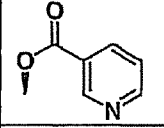
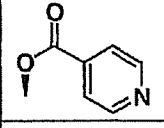

				
実施例番号	X	Y	Z	塩
4 4		CH ₂	CN	HCl
4 5		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
4 6		CH ₂	CN	2CF ₃ CO ₂ H
4 7		CH ₂	CN	2HCl
4 8		CH ₂	CN	CF ₃ CO ₂ H
4 9		CH ₂	CN	2HCl
5 0		CH ₂	CN	2HCl
5 1		CH ₂	CN	2HCl
5 2		CH ₂	CN	2HCl
5 3		S	H	2HCl

表 6

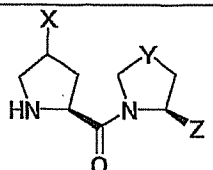
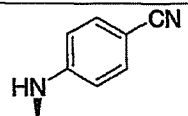
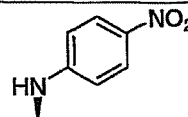
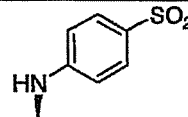
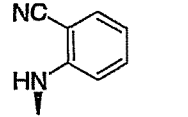
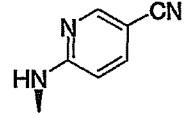
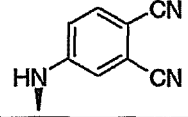
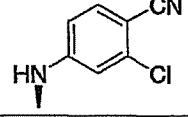
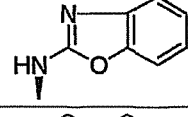
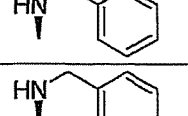
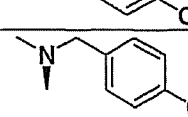

				
実施例番号	X	Y	Z	塩
5 4		S	H	HCl
5 5		S	H	HCl
5 6		S	H	HCl
5 7		S	H	HCl
5 8		S	H	2HCl
5 9		S	H	HCl
6 0		S	H	HCl
6 1		S	H	HCl
6 2		S	H	2HCl
6 3		S	H	2HCl
6 4		S	H	2HCl

表 7

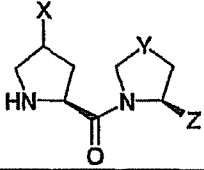
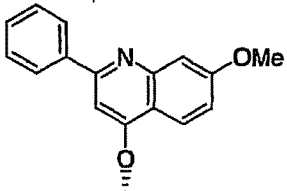
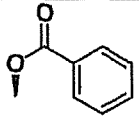
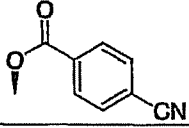
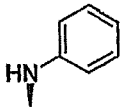
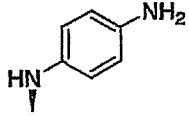
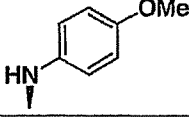
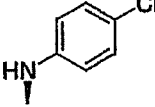
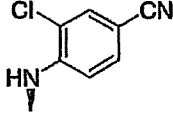
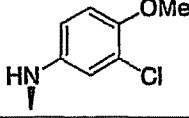
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
65		S	H	3HCl
66		S	H	-
67		S	H	-
68		S	H	2HCl
69		S	H	HCl
70		S	H	2HCl
71		S	H	2HCl
72		S	H	HCl
73		S	H	2HCl

表 8

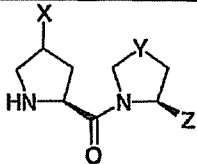
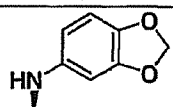
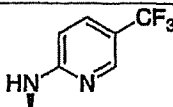
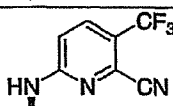
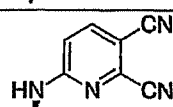
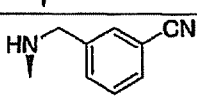
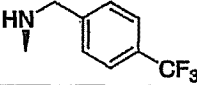
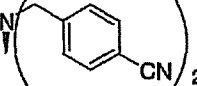
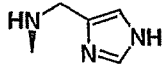
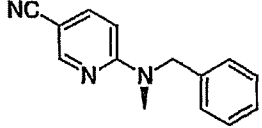
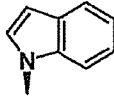
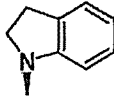
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
74		S	H	2HCl
75		S	H	2HCl
76		S	H	HCl
77		S	H	HCl
78		S	H	2HCl
79		S	H	2HCl
80		S	H	2HCl
81		S	H	3HCl
82		S	H	HCl
83		S	H	HCl
84		S	H	2HCl

表 9

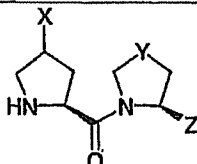
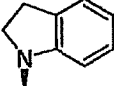
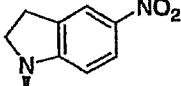
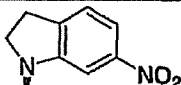
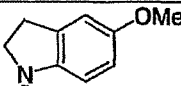
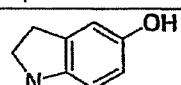
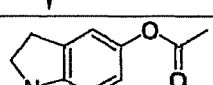
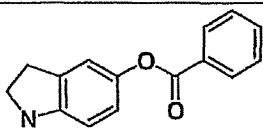
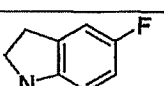
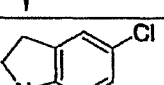
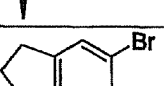
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
85		CH ₂	H	2HCl
86		S	H	HCl
87		S	H	2HCl
88		S	H	2HCl
89		S	H	2HCl
90		S	H	2HCl
91		S	H	2HCl
92		S	H	2HCl
93		S	H	HCl
94		S	H	HCl

表 10

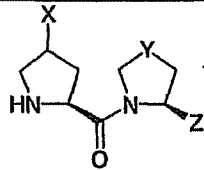
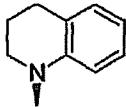
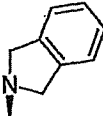
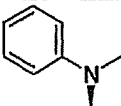
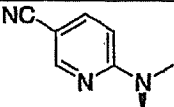
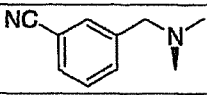
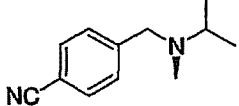
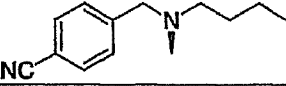
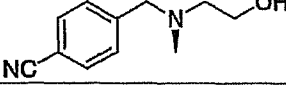
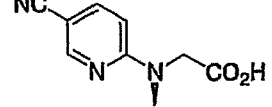
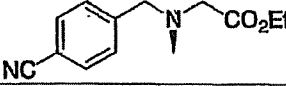
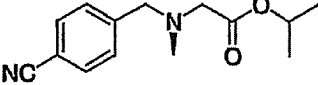
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
95		S	H	HCl
96		S	H	$2CF_3CO_2H$
97		S	H	2HCl
98		S	H	HCl
99		S	H	2HCl
100		S	H	2HCl
101		S	H	2HCl
102		S	H	2HCl
103		S	H	CF_3CO_2H
104		S	H	2HCl
105		S	H	2HCl

表 1 1

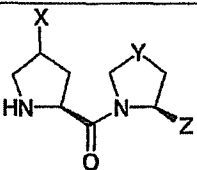
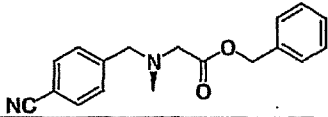
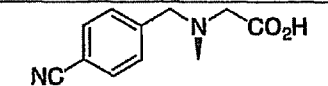
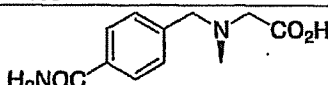
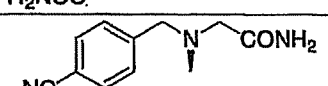
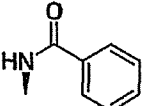
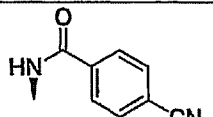
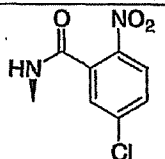
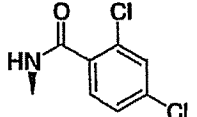
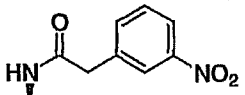
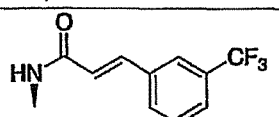
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
106		S	H	2HCl
107		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
108		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
109		S	H	2HCl
110		S	H	-
111		S	H	HCl
112		S	H	HCl
113		S	H	HCl
114		S	H	HCl
115		S	H	HCl

表 1 2

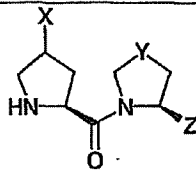
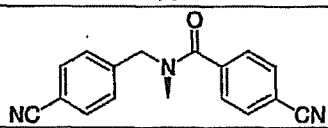
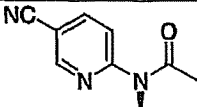
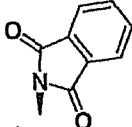
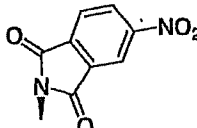
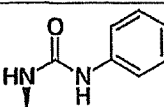
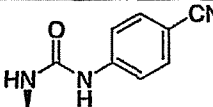
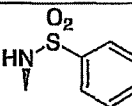
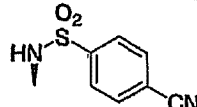
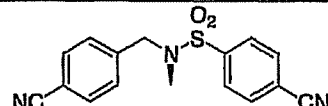

				
実施例番号	X	Y	Z	塩
116		S	H	HCl
117		S	H	HCl
118		S	H	CF ₃ CO ₂ H
119		S	H	CF ₃ CO ₂ H
120		S	H	CF ₃ CO ₂ H
121		S	H	-
122		S	H	HCl
123		S	H	HCl
124		S	H	HCl
125		S	H	2HCl

表 1 3

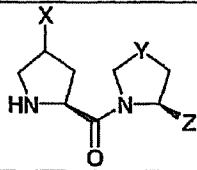
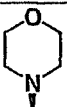

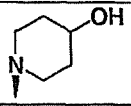
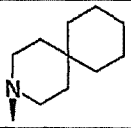
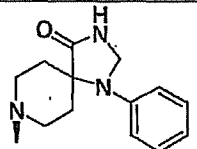
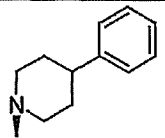
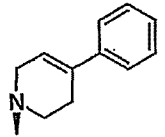
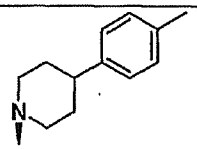
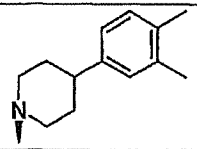
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
126		S	H	2HCl
127		S	H	2HCl
128		S	H	3HCl
129		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
130		S	H	2HCl
131		S	H	2HCl
132		S	H	2HCl
133		S	H	2HCl
134		S	H	2HCl

表 1 4

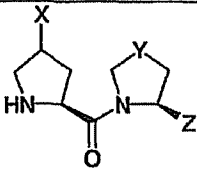
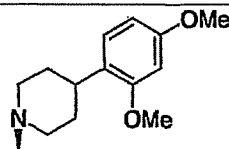
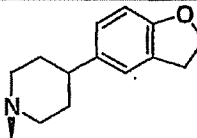
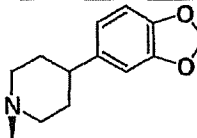
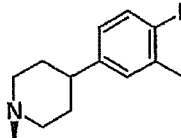
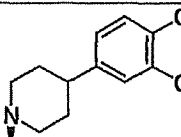
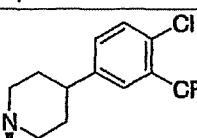
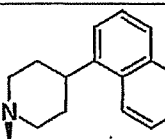
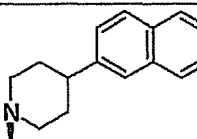
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
135		S	H	2HCl
136		S	H	2HCl
137		S	H	2HCl
138		S	H	2HCl
139		S	H	2HCl
140		S	H	2HCl
141		S	H	2HCl
142		S	H	2HCl

表 1 5

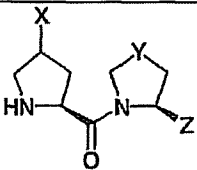
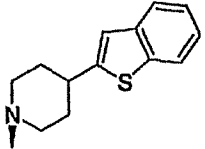
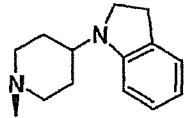
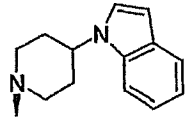
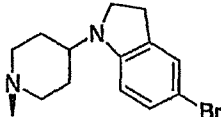
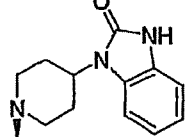
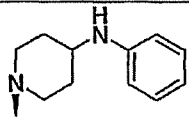
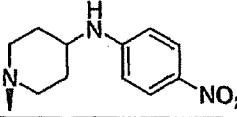
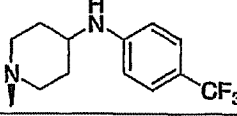
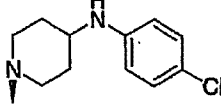
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
143		S	H	2HCl
144		S	H	3HCl
145		S	H	2HCl
146		S	H	3HCl
147		S	H	2HCl
148		S	H	3HCl
149		S	H	3HCl
150		S	H	3HCl
151		S	H	3HCl

表 1 6

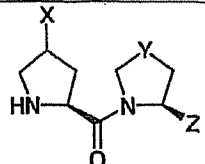
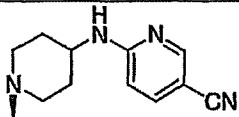
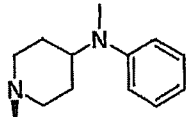
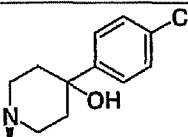
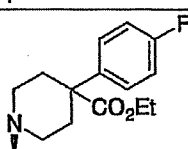
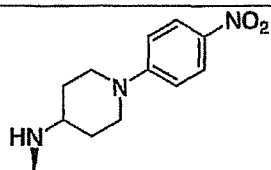
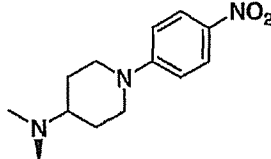
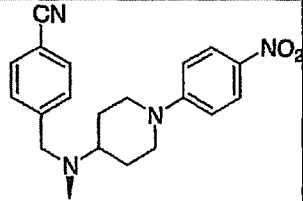

				
実施例番号	X	Y	Z	塩
152		S	H	3HCl
153		S	H	3HCl
154		S	H	2CF ₃ CO ₂ H
155		S	H	2HCl
156		S	H	3HCl
157		S	H	2HCl
158		S	H	2HCl
159		S	H	3HCl

表 1 7

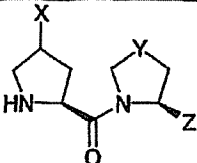
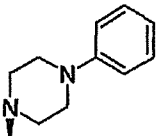
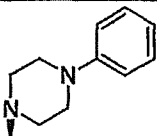
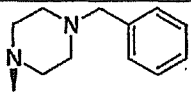
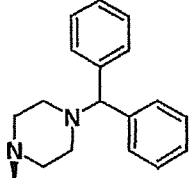
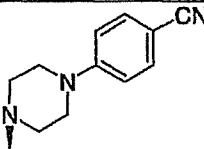
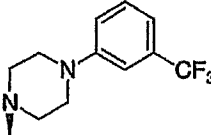
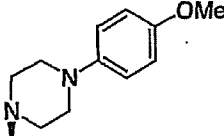
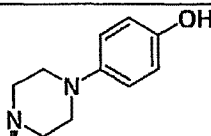
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
160		S	H	3HCl
161		CH ₂	H	3HCl
162		S	H	3HCl
163		S	H	3HCl
164		S	H	3HCl
165		S	H	3HCl
166		S	H	3HCl
167		S	H	3HCl

表 18

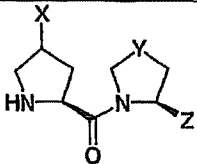
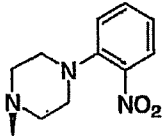
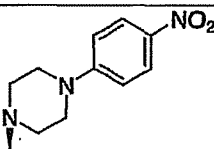
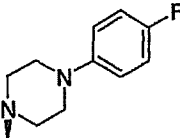
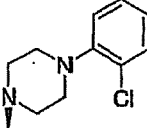
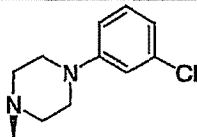
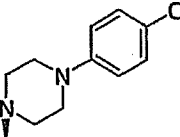
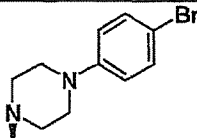
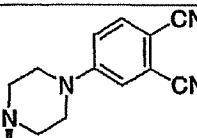
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
168		S	H	2HCl
169		S	H	3HCl
170		S	H	3HCl
171		S	H	2HCl
172		S	H	3HCl
173		S	H	3HCl
174		S	H	3HCl
175		S	H	3HCl

表 19

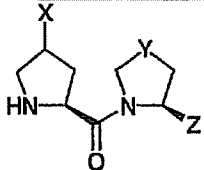
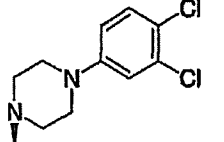
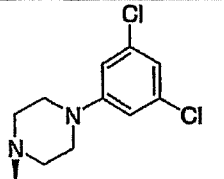
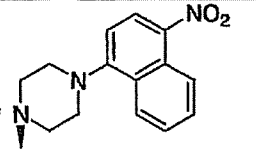
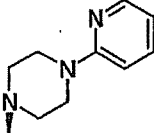
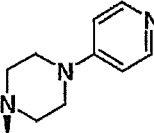
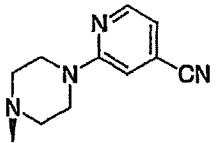
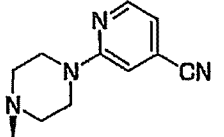
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
176		S	H	3HCl
177		S	H	3HCl
178		S	H	2HCl
179		S	H	3HCl
180		S	H	3HCl
181		S	H	3HCl
182		CH ₂	H	3HCl

表 2 0

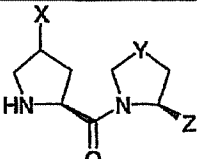
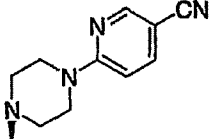
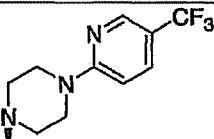
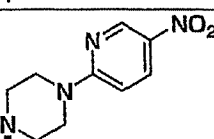
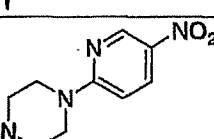
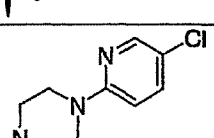
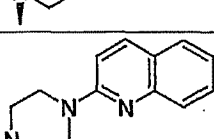
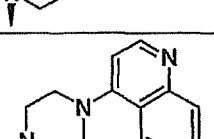
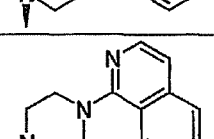
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
183		S	H	3HCl
184		S	H	2HCl
185		S	H	2HCl
186		CH ₂	H	3HCl
187		S	H	3HCl
188		S	H	3HCl
189		S	H	3HCl
190		S	H	3HCl

表 2 1

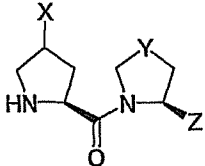
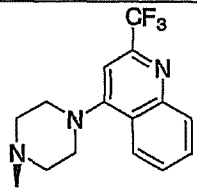
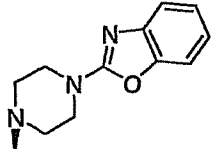
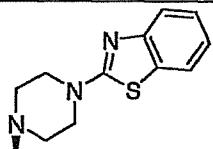
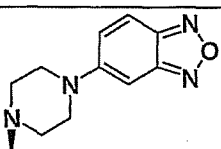
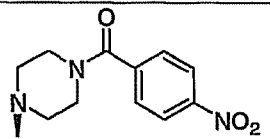
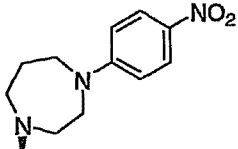
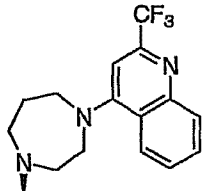
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
191		S	H	2HC
192		S	H	3HCl
193		S	H	3HCl
194		S	H	2HC
195		S	H	2HC
196		S	H	2HCl
197		S	H	3HCl

表 2 2

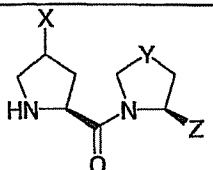
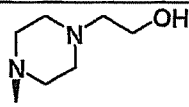
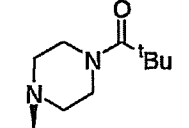
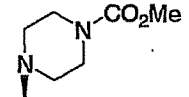
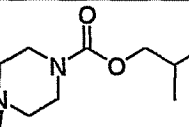
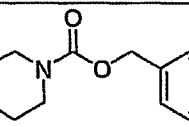
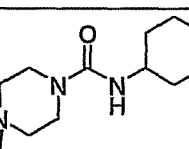
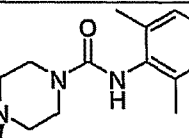
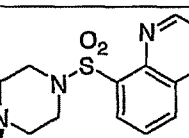
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
198		S	H	3HCl
199		S	H	2HCl
200		S	H	2HCl
201		S	H	2HCl
202		S	H	2HCl
203		S	H	2HCl
204		S	H	2HCl
205		S	H	3HCl

表 2 3

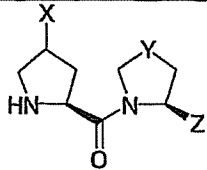
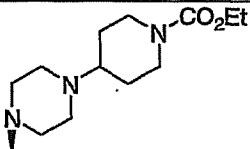
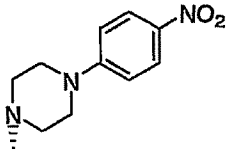
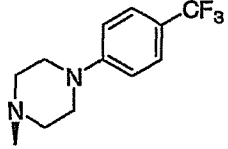
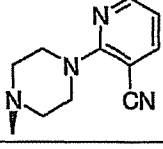
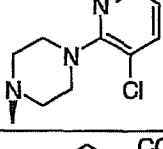
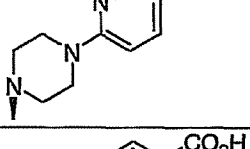
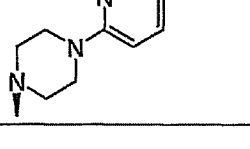
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
206		S	H	4HCl
207		S	H	2HCl
208		S	H	3HCl
209		S	H	3HCl
210		S	H	3HCl
211		S	H	3HCl
212		S	H	3HCl

表 2 4

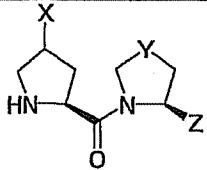
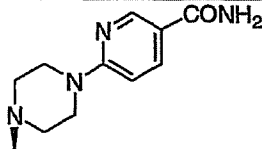
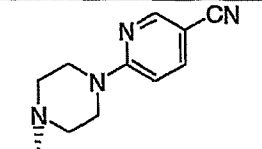
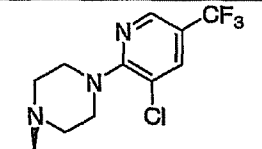
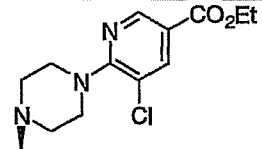
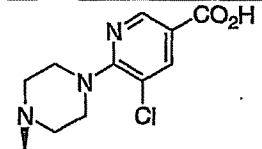
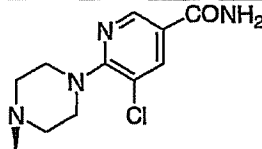
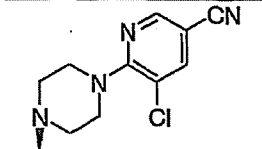
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
213		S	H	3HCl
214		S	H	3HCl
215		S	H	3HCl
216		S	H	3HCl
217		S	H	3HCl
218		S	H	3HCl
219		S	H	3HCl

表 2 5

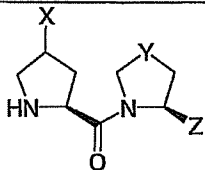
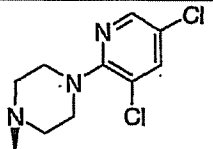
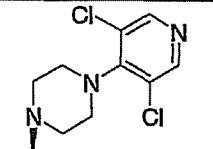
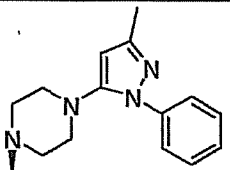
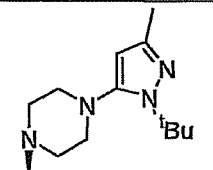
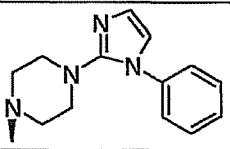
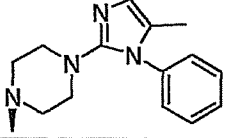
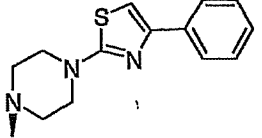
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
220		S	H	3HCl
221		S	H	3HCl
222		S	H	3HCl
223		S	H	3HCl
224		S	H	3HCl
225		S	H	3HCl
226		S	H	3HCl

表 2 6

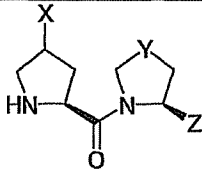
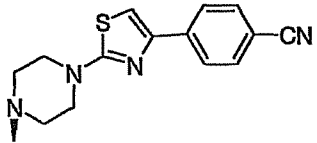
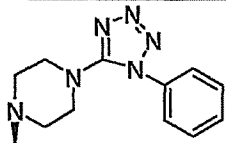
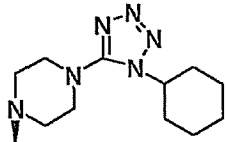
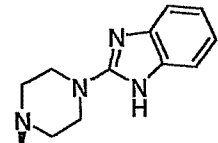
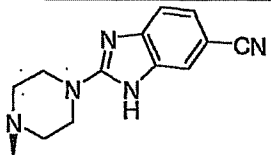
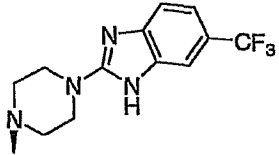
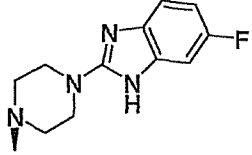
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
227		S	H	3HCl
228		S	H	3HCl
229		S	H	3HCl
230		S	H	2HCl
231		S	H	3HCl
232		S	H	3HBr
233		S	H	3HBr

表 2 7

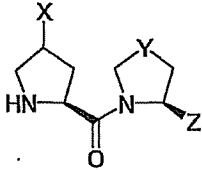
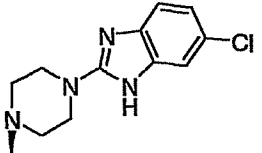
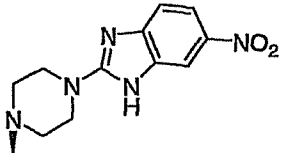
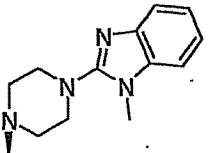
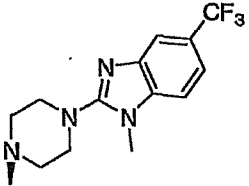
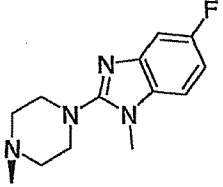
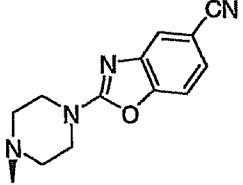
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
234		S	H	3HBr
235		S	H	3HCl
236		S	H	3HCl
237		S	H	3HCl
238		S	H	3HCl
239		S	H	2HCl

表 2 8

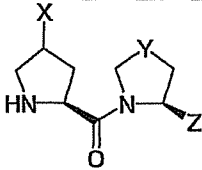
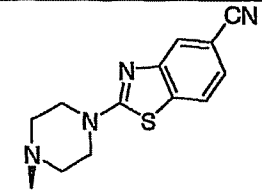
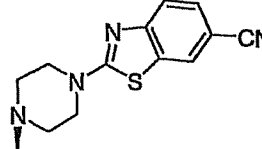
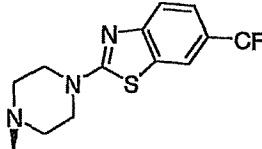
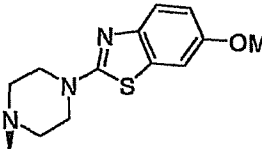
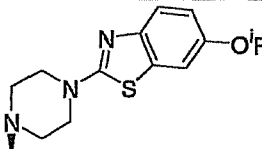
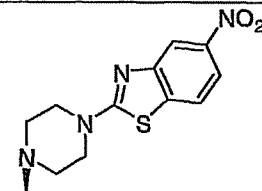
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
240		S	H	2HCl
241		S	H	2HCl
242		S	H	2HCl
243		S	H	3HCl
244		S	H	3HCl
245		S	H	2HCl

表 2 9

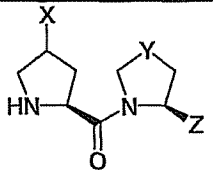
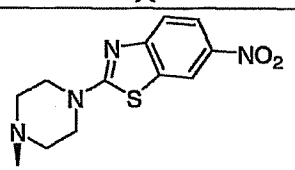
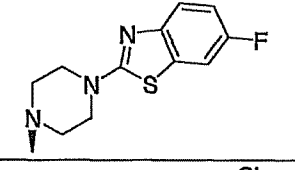
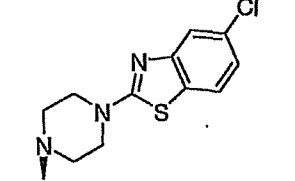
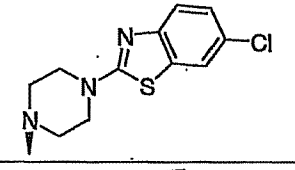
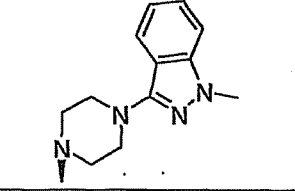
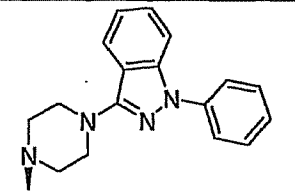
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
246		S	H	2HCl
247		S	H	2HCl
248		S	H	3HCl
249		S	H	3HCl
250		S	H	3HCl
251		S	H	3HCl

表 3.0

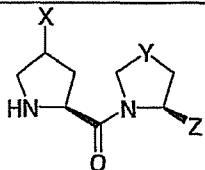
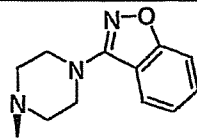
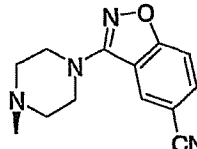
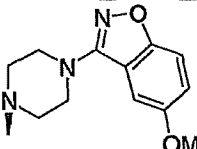
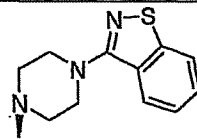
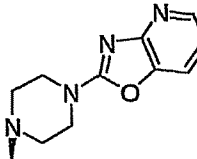
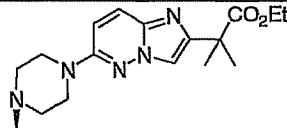
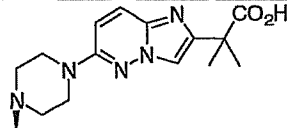
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
252		S	H	3HCl
253		S	H	3HCl
254		S	H	3HCl
255		S	H	1.5(CO ₂ H) ₂
256		S	H	3HCl
257		S	H	3HCl
258		S	H	3HCl

表 3 1

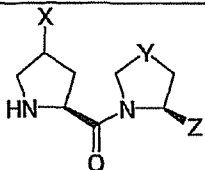
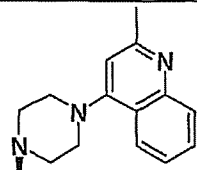
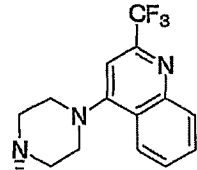
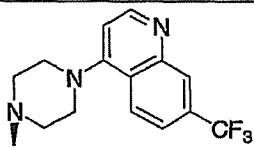
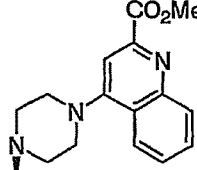
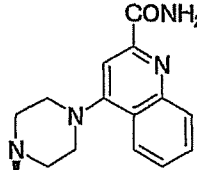
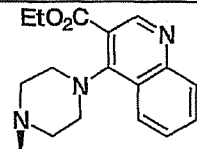
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
259		S	H	3HCl
260		S	H	2HCl
261		S	H	2HCl
262		S	H	3HCl
263		S	H	3HCl
264		S	H	3HCl

表 3 2

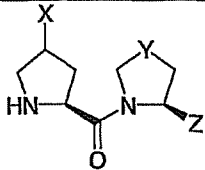
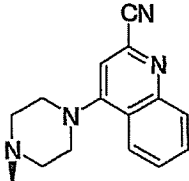
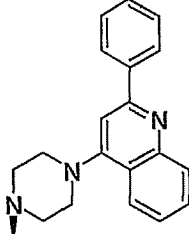
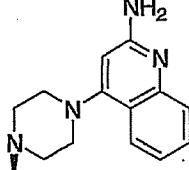
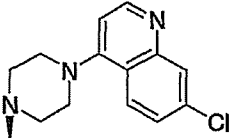
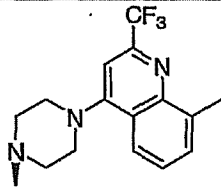
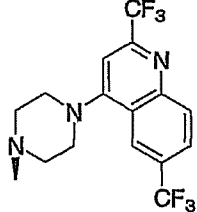
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
265		S	H	3HCl
266		S	H	3HCl
267		S	H	3HCl
268		S	H	3HCl
269		S	H	2HCl
270		S	H	2HCl

表 3 3

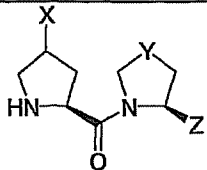
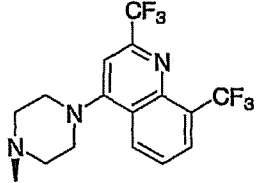
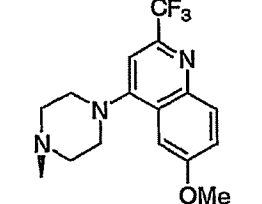
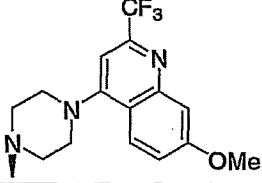
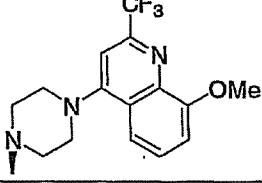
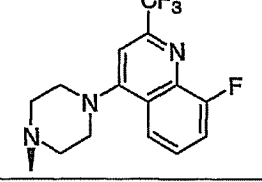
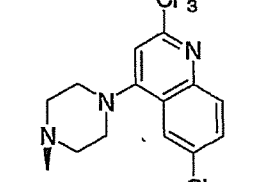
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
271		S	H	2HCl
272		S	H	3HCl
273		S	H	2HCl
274		S	H	2HCl
275		S	H	2HCl
276		S	H	2HCl

表 3 4

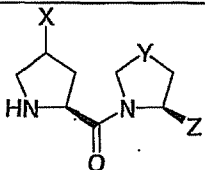
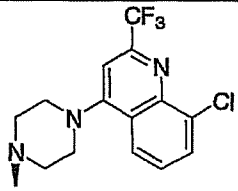
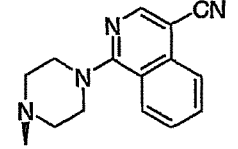
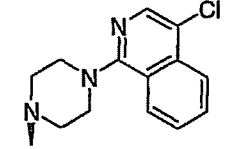
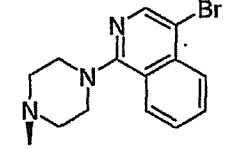
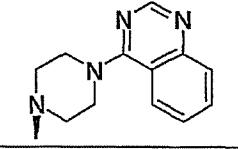
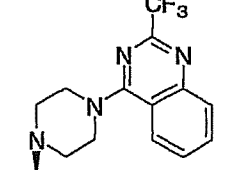
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
277		S	H	2HCl
278		S	H	3HCl
279		S	H	3HCl
280		S	H	3HCl
281		S	H	3HCl
282		S	H	-

表 3 5

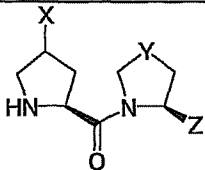
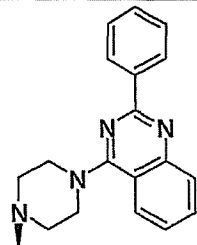
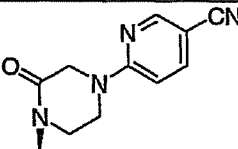
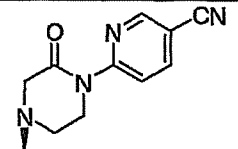
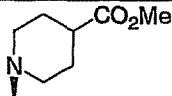
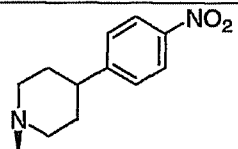
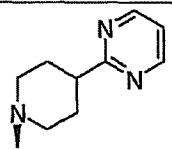
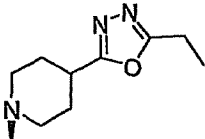
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
283		S	H	3HCl
284		S	H	2HCl
285		S	H	2HCl
286		S	H	2HCl
287		S	H	2HCl
288		S	H	2HCl
289		S	H	2HCl

表 3 6

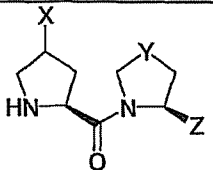
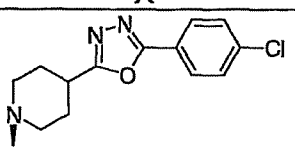
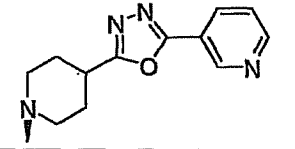
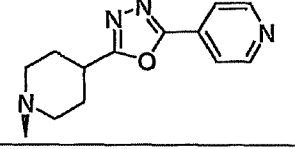
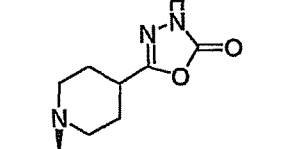
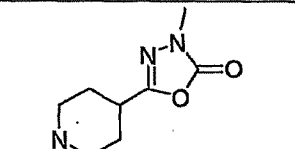
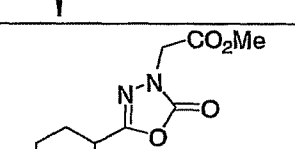
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
290		S	H	2HCl
291		S	H	3HCl
292		S	H	3HCl
293		S	H	2HCl
294		S	H	2HCl
295		S	H	2HCl

表 3 7

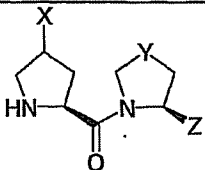
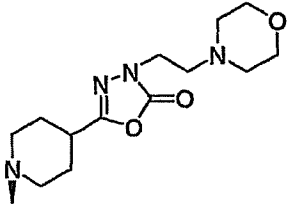
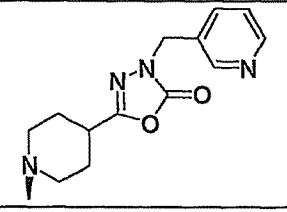
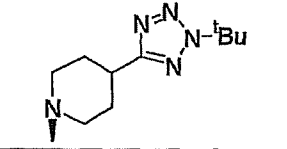
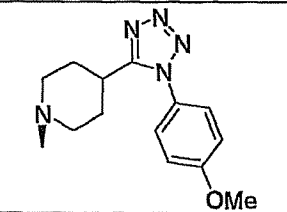
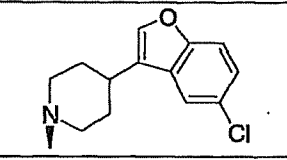
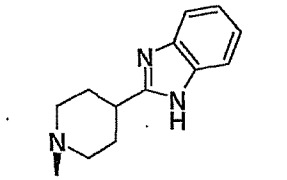
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
296		S	H	3HCl
297		S	H	3HCl
298		S	H	2HCl
299		S	H	2HCl
300		S	H	2HCl
301		S	H	3HCl

表 3 8

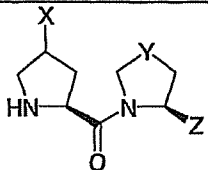
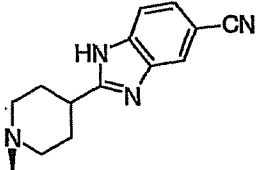
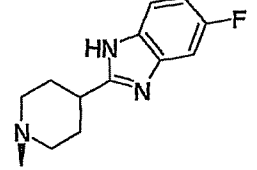
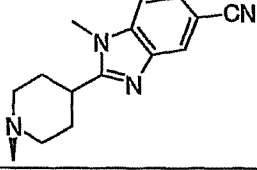
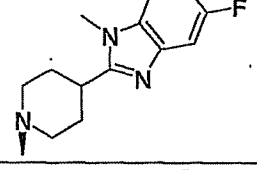
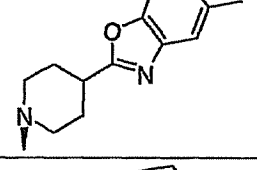
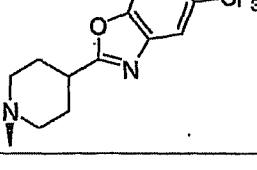
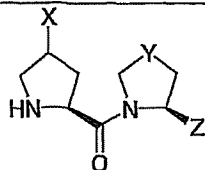
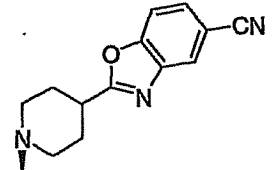
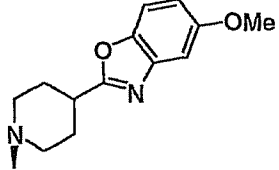
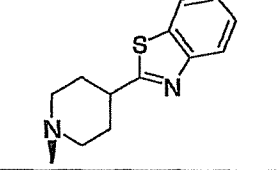
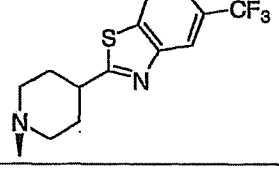
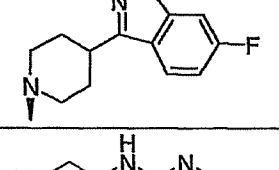
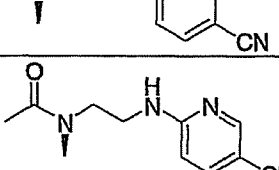
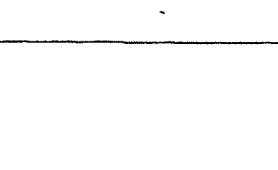
				
実施例番号	X	Y	Z	塩
302		S	H	3HCl
303		S	H	3HCl
304		S	H	3HCl
305		S	H	3HCl
306		S	H	-
307		S	H	-

表 3 9

実施例番号	X	Y	Z	塩
308		S	H	-
309		S	H	-
310		S	H	2HCl
311		S	H	-
312		S	H	-
313		S	H	2HCl

表 4 0

				
実施例番号	X	Y	Z	塩
314		S	H	-
315		S	H	2HCl
316		S	H	2HCl
317		S	H	-
318		S	H	2HCl
319		S	H	3HCl
320		S	H	2HCl

本発明の化合物は以下に示す実験例 1 により、強力な DPP-IV 阻害活性を示した。

実験例 1 (血漿 DPP-IV 阻害活性)

蛍光アッセイ法により、ヒト及びラットの血漿 DPP-IV 阻害活性を測定した。DPP-IV 特異的な蛍光基質として Gly-Pro-MCA (ペプチド研) を用い、種々濃度の被験物質を含む下記組成の反応液を室温で 60 分間インキュベーションし、計測 (SPECTRA FLUOR、TECAN 社) される蛍光強度 (Excitation 360 nm/Emission 465 nm) を DPP-IV 活性とした。

ラットあるいはヒト血漿 (10 倍希釈液)	20 μ L/ウェル
蛍光基質 (100 μ mol/L)	20 μ L/ウェル
被験物質	20 μ L/ウェル
緩衝液 (0.003% Brij-35 含有 PBS)	140 μ L/ウェル
全量	200 μ L/ウェル

溶媒添加群に対する阻害率を算出し、 IC_{50} 値をロジスティック解析により求めた。

以上の方法により求めた本発明の血漿 DPP-IV 阻害活性の IC_{50} 値を下表に示す。

実施例化合物番号	ヒト血漿 DPP-IV 阻害活性 IC_{50} (nM)	ラット血漿 DPP-IV 阻害活性 IC_{50} (nM)
5	0.18	0.17
12	0.13	0.15
20	0.54	0.41
24	0.51	0.64
29	0.30	0.22
39	1.1	0.55

8 8	4 . 8	6 . 1
9 9	6 . 8	9 . 4
1 4 3	1 . 5	2 . 1
1 8 6	3 . 7	4 . 2
1 8 9	0 . 9 5	1 . 0
2 1 2	0 . 4 5	0 . 7 5
2 4 2	0 . 3 3	0 . 3 4
2 7 9	0 . 7 3	0 . 7 9
2 9 6	1 . 1	1 . 9
3 0 3	0 . 6 1	1 . 1

なお、以下に示すように、特表平 9-509921 号公報の化合物及び WO 99/61431 公報の化合物の血漿 DPP-IV 阻害活性は十分ではない。

公知化合物	ヒト血漿 DPP-IV 阻害活性 IC ₅₀ (nM)
(S)-2-シアノ-1-L-プロリルピロリジン ・塩酸塩	2 . 9
3-L-プロリル-1, 3-チアゾリジン	538

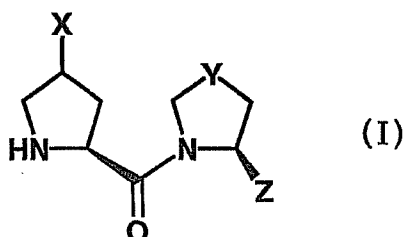
産業上の利用可能性

以上の実験例及び各種の薬理実験から、本発明化合物は、強力な DPP-IV 阻害活性を示し、糖尿病の予防、治療、又は、肥満の予防、治療に有用であるほか、HIV 感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患の予防、治療等に有用である。

本発明は、日本で出願された特願 2000-243217 及び特願 2000-400296 を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



〔式中、Xは $-NR^1R^2$ (R^1 、 R^2 は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよく、また、このスピロサイクルはスピロ環でもよい。)、 $-NR^3COR^4$ (R^3 、 R^4 は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-NR^5CONR^6R^7$ または $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$ (R^5 、 R^6 、 R^7 は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は R^6 、 R^7 は互いに結合して1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)、 $-NR^8SO_2R^9$ (R^8 、 R^9 は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-OR^{10}$ 又は $-OCOR^{11}$ (R^{10} 、 R^{11} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロア

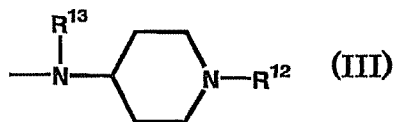
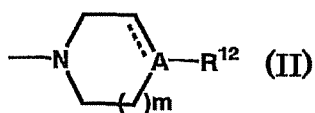
ルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示し、

Yは CH_2 、 $\text{CH}-\text{OH}$ 、S、 $\text{S}=\text{O}$ 又は SO_2 を示し、

Zは水素原子又はシアノを示す。

なお、上記基のうち、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。)で示されるL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

2. 一般式 (I) のXが下式



〔式中、

は単結合又は二重結合を示し、

R^{12} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{COR}^{17}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 又は $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$ (R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示すか、又は R^{14} と R^{15} 、 R^{19} と R^{20} はそれぞれ互いに結合して1~2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)を示し、

R^{13} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示し、

mは1又は2を示し、

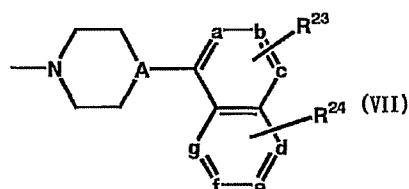
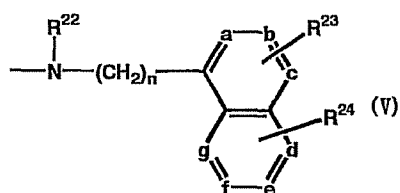
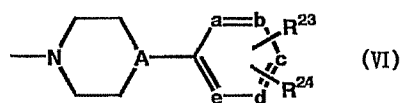
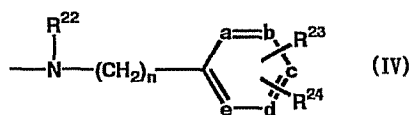
Aは炭素原子又は窒素原子を示す。

ただし、i) Aが炭素原子を示す場合、Aは水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていても良い。また、ii) Aが窒素原子を示す場合、

は単結合を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル及びヘテロサイクルはそれぞれ置換基を有していてもよい。〕から選ばれる置換基である請求項1に記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

3. 一般式(I)のXが下式



〔式中、 R^{22} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示し、

R^{23} 、 R^{24} は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{25}R^{26}$ 、 $-NH-SO_2R^{27}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-COOR^{29}$ 、 $-CONH-SO_2R^{30}$ 、 $-SO_2OR^{31}$ 、 $-SO_2R^{32}$ 又は $-CONR^{33}R^{34}$ (R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 及び R^{34} は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して水素原子、ア

ルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はハロアルキルを示すか、又は R^{25} と R^{26} 、 R^{33} と R^{34} はそれぞれ互いに結合して 1 ～ 2 個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロサイクルを形成してもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。) を示し、

a、b、c、d、e、f、g は全て炭素原子であるか、又は、いずれか 1 つ又は 2 つが窒素原子で残りが炭素原子を示し、

n は 0、1、2 又は 3 を示し、

A は炭素原子又は窒素原子を示す。

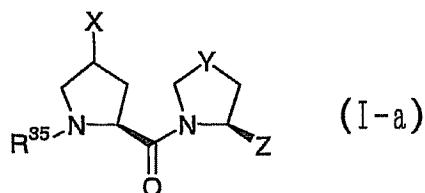
ただし、A が炭素原子を示す場合、A は水酸基、カルボキシル又はアルコキシカルボニルで置換されていても良い。

なお、上記基のうち、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。] から選ばれる置換基で示される請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の L-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

4. 一般式 (I) において X の結合している不斉炭素が S 配置で表され、X が式 (VI) 又は (VII) の基であり、 R^{23} 、 R^{24} がそれぞれ同一又は異なってニトロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロゲン又はハロアルキルであり、Y が硫黄原子であり、Z が水素原子である請求項 1 から 3 のいずれかに記載の L-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

5. 一般式 (I) において X が水酸基、置換基を有していてもよいフェニルアミノ、置換基を有していてもよい 2-ピリジルアミノ、置換基を有していてもよい 3-ピリダジニルアミノ、置換基を有していてもよい 2-ピリミジニルアミノであり、X の結合している不斉炭素が S 配置で表される請求項 1 に記載の L-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩。

6. 一般式 (I-a)

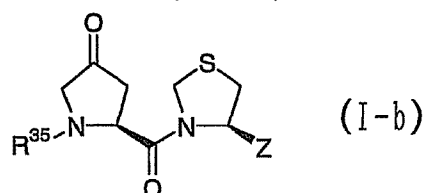


〔式中、Xは $-NR^1R^2$ (R^1 、 R^2 は同一又は異なっているもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は互いに結合してヘテロサイクルを形成してもよく、1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい、またこのヘテロサイクルはスピロ環でもよい。)、 $-NR^3COR^4$ (R^3 、 R^4 は同一又は異なっているもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)、 $-NR^5CONR^6R^7$ または $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$ (R^5 、 R^6 、 R^7 は同一又は異なっているもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示すか、又は R^6 、 R^7 は互いに結合してヘテロサイクルを形成してもよく、1～2個の窒素原子又は酸素原子をそれぞれ含んでいてもよく、さらに、このヘテロサイクルに置換基を有していてもよい芳香環が縮合していてもよい。)、又は $-NR^8SO_2R^9$ (R^8 、 R^9 は同一又は異なっているもよく、それぞれ独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示し、Yは CH_2 、 $CH-OH$ 、S、 $S=O$ 又は SO_2 を示し、Zは水素原子又はシアノを示し、 R^{35} は $-COR^{41}$ (R^{41} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)又は $-COOR^{42}$ (R^{42} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シク

ロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]

で表される化合物。

7. 一般式 (I-b)



〔式中、Zは水素原子又はシアノを示し、 R^{35} は $-COR^{41}$ (R^{41} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)又は $-COOR^{42}$ (R^{42} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。〕で表される化合物。

8. 請求項1～5のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩と薬理学上許容しうる担体とを含有する医薬組成物。

9. 請求項1～5のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IV阻害薬。

10. 請求項1～5のいずれかに記載のL-プロリン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするDPP-IVが関与する疾患の治療剤。

11. 前記疾患が糖尿病、肥満、HIV感染、癌転移、皮膚病、前立腺肥大症、歯根膜炎又は自己免疫疾患によるものである請求項10に記載の治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06906

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04,
A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551,
A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04,
A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551,
A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/61431 A (Probiobdrug Gesellschaft für Arzneimittelforschung mbH), 02 December, 1999 (02.12.99), the whole document & EP 1082314 A	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 September, 2001 (03.09.01)

Date of mailing of the international search report
18 September, 2001 (18.09.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁷ C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04, A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551, A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁷ C07D207/16, C07D401/14, C07D417/14, C07D498/04, C07D487/04, A61K31/401, 454, 4439, 427, 4709, 5377, 438, 496, 506, 517, 5025, 551, A61P43/00, 3/10, 3/04, 31/18, 35/04, 17/00, 13/08, 1/02, 37/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/61431 A (プロパイトラッグ ケミカルズ) 2.12 月. 1999 (02.12.99) 文献全体 & EP 108 2314 A	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.09.01

国際調査報告の発送日

18.09.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492